

# PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2001 (11.04.01)	
International application No. PCT/JP99/03719	Applicant's or agent's file reference YY7435
International filing date (day/month/year) 09 July 1999 (09.07.99)	Priority date (day/month/year)
Applicant HARADA, Katsumasa et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
12 January 2001 (12.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

**BEST AVAILABLE COPY**

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Susumu Kubo Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## P A T E N T COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

YANAGAWA, Yasuo  
Mitusya-Yotsuya Building  
8th floor  
2-14, Yotsuya  
Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0004  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2001 (11.04.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference YY7435	
International application No. PCT/JP99/03719	International filing date (day/month/year) 09 July 1999 (09.07.99)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☐ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

## Name and Address

UBE INDUSTRIES, LTD.  
12-32  
Nishihonmachi 1-chome,  
Ube-shi, Yamaguchi 755-0052  
Japan

## State of Nationality

JP

## State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person    ☐ the name    ☒ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

## Name and Address

UBE INDUSTRIES, LTD.  
1978-96, O-Aza Kogushi  
Ube-shi  
Yamaguchi 755-8633  
Japan

## State of Nationality

JP

## State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Susumu Kubo  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

127  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YY7435	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/03719	International filing date (day/month/year) 09 July 1999 (09.07.99)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 281/16, C07C 323/62 // A61K 31/554, C07B 61/00, 300		
Applicant UBE INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 12 January 2001 (12.01.01)	Date of completion of this report 01 August 2001 (01.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/03719

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USP)**



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 99/03719

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Documents 1 and 2 below are cited in the international search report on this application.

Document 1: J. Heterocycl. Chem. (1975), 12 (6), pp. 1211-1213

Document 2: WO, 92/19607, A1 (Wellcome Foundation Ltd.)

Document 1 discloses a process for producing dibenzothiazepine derivatives taking the same route as the reactions described in this application. The starting material in the aforementioned production process is the methyl ester of thiosalicylic acid; however, it is obvious to a person skilled in the art that the aforementioned reactions will also proceed from an ester, so that this cannot be considered to constitute a substantive difference.

Therefore, Document 1 takes away the novelty and inventive step of the inventions set forth in this application.

Document 2 does not disclose reactions described in this application, nor does it include any statement or suggestion from which these might be deduced.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

In                      onal application No.  
PCT/JP99/03719

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
JP,11-199574,A(PX) (Ube Industries, Ltd.)	27 July 1999 (27.07.1999)	09 January 1998 (09.01.1998)	

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/JP 99/03719

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI. 1.

JP, 11-199574, A (PX)  
(Ube Industries, Ltd.)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 1 月 18 日 (18.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/04106 A1

(51) 国際特許分類: C07D 281/16, C07C 323/62 // A61K 31/55, C07B 61/00

(74) 代理人: 柳川泰男(YANAGAWA, Yasuo); 〒160-0004 東京都新宿区四谷2-14 ミツヤ四谷ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP99/03719

(22) 国際出願日: 1999 年 7 月 9 日 (09.07.1999)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-0052 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原田勝正 (HARADA, Katsumasa) [JP/JP]. 西野繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP]. 吉井清隆 (YOSHII, Kiyotaka) [JP/JP]; 〒755-0067 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DIBENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジベンソチアゼピン誘導体の製造法

(57) Abstract: A process for producing dibenzothiazepine derivatives typified by dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-one which are usable as the starting material for producing 11-[4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)]-1-piperazinyldibenzothiazepine derivatives useful as a psychotropic drug, which comprises reacting a nitrobenzene derivative with a thiosalicylic acid derivative, reducing the thus obtained 2-nitro-2'-carboxy-diphenylsulfide derivative, and then further dehydrating and condensing the thus obtained 2-amino-2'-carboxy-diphenylsulfide derivative.

(57) 要約:

抗精神病薬として有用な 11-〔4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)]-1-ピペラジニルジベンソチアゼピン誘導体を製造するための出発原料として利用することのできるジベンソ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンに代表されるジベンソチアゼピン誘導体を、ニトロベンゼン誘導体とチオサリチル酸誘導体とを反応させた後、得られた 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元し、得られた 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を更に脱水縮合することにより得る方法。

WO 01/04106 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

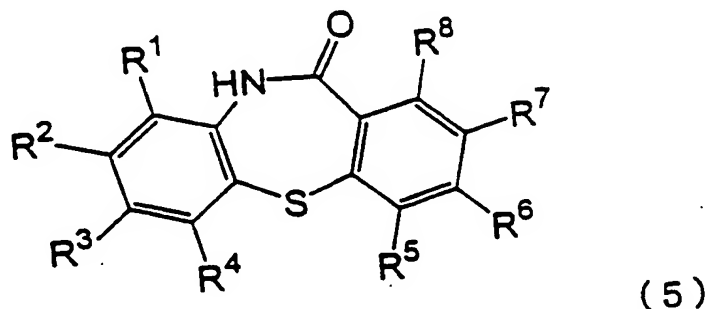


## 明 細 書

## ジベンゾチアゼピン誘導体の製造法

## [技術分野]

本発明は、医薬品の中間体として有用なジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する。本発明は特に、抗精神病薬として有用な 11-〔4-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル）-1-ピペラジニルジベンゾチアゼピンおよびその誘導体を製造するための中間体として有用な下記一般式（5）で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する。



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なってもよく、水素原子、または置換基を有していてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす）。

## [背景技術]

上記一般式（5）のジベンゾチアゼピン誘導体については、EP-0282236-A1 公報に記載があり、このジベンゾチアゼピン誘導体を原料として、抗精神病薬として有用な 11-〔4-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル）-1-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体に導くことができることが示され

ている。即ち、一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の代表化合物である、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンをオキシ塩化リンと反応させて11-クロロジベンゾチアゼピン誘導体を得て、次にこの11-クロロジベンゾチアゼピン誘導体にピペラジンを付加させて11-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体を得て、最後にこの11-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体と2-クロロエトキシエタノールを、塩基性条件下で反応させて、上記の11-〔4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1-ピペラジニルジベンゾチアゼピン誘導体に導くことができることが示されている。

上記のEP-0282236-A1 公報にはまた、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンの製法として、2-(フェニルチオ)フェニルカルバミン酸フェニルあるいはその類似化合物の環化反応(ポリリン酸存在下)を利用する方法が記載されている。

Helv. Chim. Acta. 42巻, 1263頁(1959年)には、チオサリチル酸メチル誘導体と2-ハロゲン化-ニトロベンゼン誘導体とを、ナトリウム存在下にて加熱反応させて、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を合成し、これをラネーニッケルを用いて還元して2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体とし、最後に高温下で反応させることで、ジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

Org. Prep. Proced. Int., 287頁(1974年)には、チオサリチル酸エステル誘導体と2-ヨード-ニトロベンゼン誘導体とをナトリウムメチラートと銅との存在下加熱した後、アルカリ及び酸処理を行って2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を合成し、これを硫酸第1鉄のアンモニア水溶液を用いて還元して2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体とし、最後に加熱減圧下で反応させることで、ジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

WO 92/19607号公報には、2-アミノチオフェノールと2-フルオロベンゾニトリルとを反応させて、2-(2-アミノフェニルチオ)ベンゾニトリルを得たのち、この化合物を加水分解して、2-(2-カルボキシフェニルチオ)アニリンとし、最後にこの化合物を環化反応に付して、一般式(5)のジベンゾ

チアゼピン誘導体を製造する方法が記載されている。

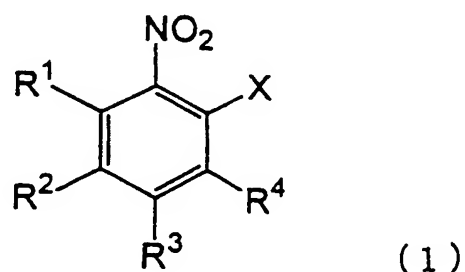
上記のように、一般式（５）のジベンゾチアゼピン誘導体の製法として、既にいくつかの方法が知られているが、これらの方法は、収率が低い、反応に高温が必要である、特殊な原料を用いる必要がある、あるいは工業的に後処理が面倒な化合物を用いるなどの、工業的な製法として改良を必要とする問題がいくつか存在する。

#### [発明の開示]

従って、本発明は、前記一般式（５）のジベンゾチアゼピン誘導体を工業的に有利に製造する方法、すなわち、容易に入手可能な原料化合物を用いて、煩雑な後処理を行うことなく、かつ目的のジベンゾチアゼピン誘導体を高収率で得る製造法を提供することを目的とする。

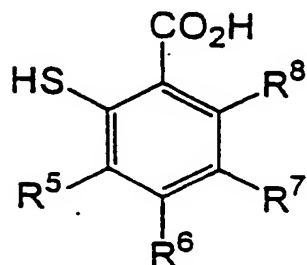
本発明者は、上記の課題を解決するために鋭意研究した結果、容易に入手可能なニトロベンゼン誘導体とチオサリチル酸誘導体とを用いて、高収率かつ簡単な操作にて一般式（５）のジベンゾチアゼピン誘導体を製造できる新規な方法を見い出して本発明を完成するに至った。

本発明は、一般式（１）：



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、同一または互いに異なっているが、水素原子、または置換基を有しているがよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わし、そしてXはハロゲン原子を表わす）

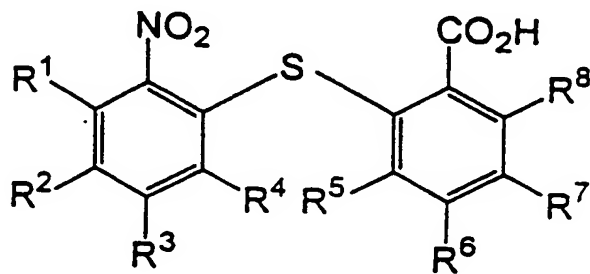
で表わされるニトロベンゼン誘導体と、下記一般式 (2) :



(2)

(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なっているもよく、水素原子、または置換基を有しているもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)

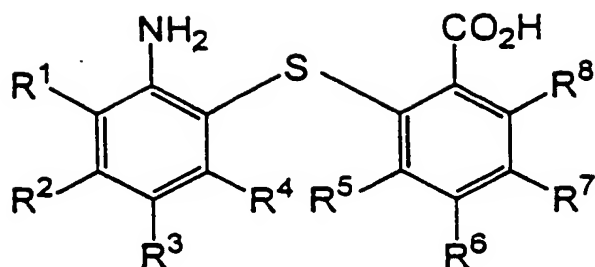
で表わされるチオサリチル酸誘導体とを反応させて、下記一般式 (3) :



(3)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

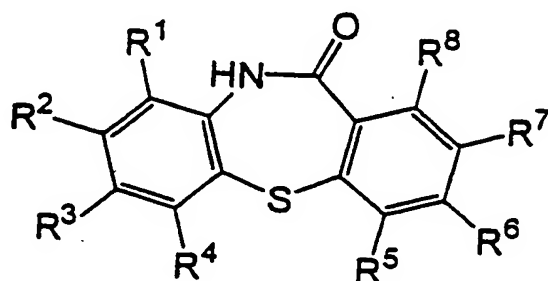
で表わされる2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、下記一般式 (4) :



(4)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

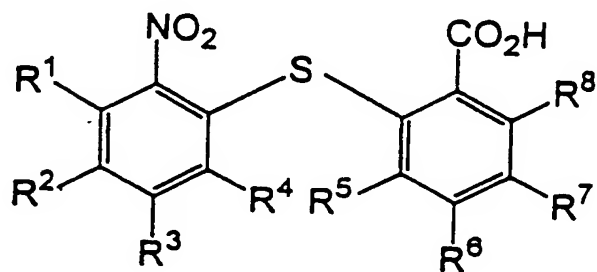
で表わされる 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、下記一般式 (5) :



(5)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす) で表されるジベンゾチアゼピン誘導体の製造法にある。

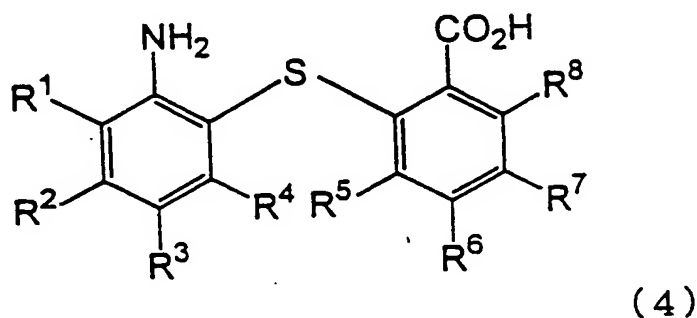
本発明はまた、下記一般式 (3) :



(3)

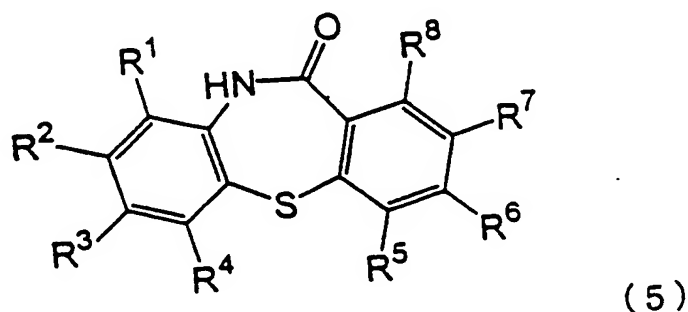
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なってもよく、水素原子、または置換基を有していてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)

で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、下記一般式(4)：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

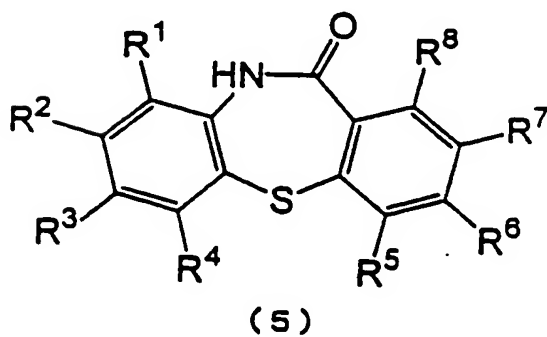
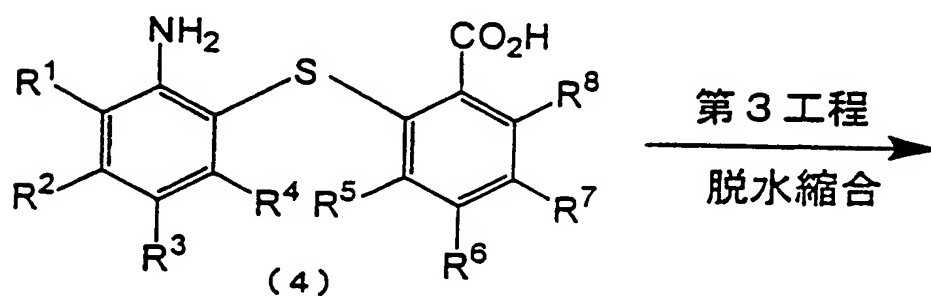
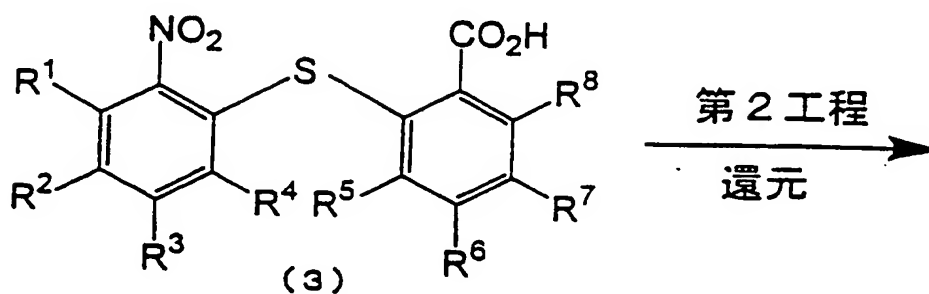
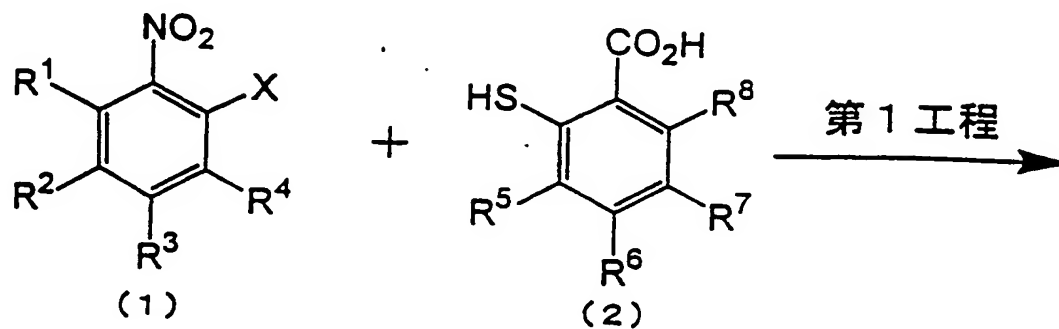
で表わされる 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、下記一般式(5)：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす) で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体の製造法にもある。

本発明はまた、上記一般式(3)で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体にもある。

本発明の一般式（５）のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法の各工程は、下記の反応スキームによって表わすことができる。



〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する各々の一般式において、 $R^1$  乃至  $R^8$  が表わす「置換基を有してもいてもよいアルキル基」とは、置換基を有していない炭素原子数 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基か、または置換基を有している炭素原子数 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基を意味する。

上記の「置換基を有しない炭素原子数 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基」としては、炭素原子数 1～8 個（特に炭素原子数 1～5 個）の直鎖状または分岐状のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）、ノニル基（異性体を含む）、デシル基（異性体を含む）等を挙げることができ、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）である。

また、「置換基を有している炭素原子数 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基」のアルキル部分としては、前記の（1）で述べたアルキル基を挙げることができる。

上記の「置換基を有している炭素原子数 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基」の置換基は、アルキル部分の任意の位置に付いていてもよい。その置換基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基（異性体を含む）、ブトキシ基（異性体を含む）、ペンチルオキシ基（異性体を含む）、ヘキシルオキシ基（異性体を含む）、ヘプチルオキシ基（異性体を含む）、オクチルオキシ基（異性体を含む）、ノニルオキシ基（異性体を含む）、デシルオキシ基（異性体を含む）のような炭素原子数が 1～10 個の直鎖状または分岐状のアルコキシ基、アセチル基、プロピオニル基（異性体を含む）、ブタノイル基（異性体を含む）、ペンタノイル基のような炭素原子数が 1～5 個の直鎖状または分岐状のア



ルキル基部分を持つ炭素原子数が2～6個のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいフェニルカルボニル基、または置換されていてもよいフェニル基を挙げることができる。

上記の「置換されていてもよいフェニルカルボニル基」とは、置換基を有していないフェニルカルボニル基か、または置換基を有しているフェニルカルボニル基を意味する。「置換されていてもよいフェニル基」とは、置換基を有していないフェニル基か、または置換基を有しているフェニル基を意味する。「置換基を有しているフェニルカルボニル基」または「置換を有しているフェニル基」の各置換基としては、フェニル基、フェニルカルボニル基、前記のアルキル基、前記のアルコキシ基、又は前記のアルキルカルボニル基を挙げることができる。

本発明において、前記一般式(2)、(3)、(4)そして(5)の $R^1$ 乃至 $R^8$ が表わす「置換基を有していてもよいアルコキシ基」は、置換基を有していない炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数1～10個のアルコキシ基か、または置換基を有する炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数1～10個のアルコキシ基を意味する。

上記の「置換基を有していない炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数1～10個のアルコキシ基」としては、前記ので述べたアルコキシ基を挙げることができる。また「置換基を有している炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数1～10個のアルコキシ基」の置換基の例としては、前記のアルキル基、炭素原子数2～6個のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいフェニルカルボニル基、そして置換されていてもよいフェニル基を挙げることができる。

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関与する各々の一般式において、 $R^1$ 乃至 $R^8$ が表わす「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」は、置換基を有していない炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数2～11個のアルキルカルボニル基、あるいは置換基を有している炭素原子数1～10個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数2～11個のアルキルカルボニル基を意味する。

上記の「置換基を有していない炭素原子数 1 ～ 10 個の直鎖状または分岐状のアルキル基部分を持つ炭素原子数 2 ～ 11 個のアルキルカルボニル基」のアルキル部分としては、前記アルキル基を挙げることができる。「置換基を有している炭素原子数 1 ～ 10 個の直鎖状または分岐状のアルキル部分を持つ炭素原子数 2 ～ 11 個のアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記のアルキル基の置換基を挙げることができる。

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する各々の一般式において、 $R^1$  乃至  $R^8$  が表わす「置換基を有していてもよいアリール基」とは、置換基を有していないアリール基か、又は置換基を有しているアリール基を意味する。

上記の「置換基を有していないアリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基等を挙げることができ、好ましくはフェニル基、ナフチル基、特に好ましくはフェニル基である。「置換基を有しているアリール基」の置換基としては、前記のアルキル基の置換基を挙げることができる。

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する各々の一般式において、 $R^1$  乃至  $R^8$  が表わす「置換基を有していてもよいアリールオキシ基」とは、置換基を有していないアリール部分を持つアリールオキシ基か、または置換基を有しているアリール基部分を持つアリールオキシ基を意味する。

上記の「置換基を有していないアリール基部分を持つアリールオキシ基」のアリール基としては、前記のアリール基を挙げることができる。そして「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールオキシ基」の置換基としては、前記のアルキル基の置換基を挙げることができる。

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法に関する各々の一般式において、 $R^1$  乃至  $R^8$  が表わす「置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」とは、置換基を有していないアリール基部分を持つアリールカルボニル基か、または置換基を有しているアリール基部分を持つアリールカルボニル基を意味する。

上記の「置換基を有していないアリール基部分を持つアリールカルボニル基」のアリール基としては、前記のアリール基を挙げることができる。「置換基を有しているアリール基部分を持つアリールカルボニル基」の置換基としては、前記のアルキル基の置換基を挙げることができる。

$R^1$  乃至  $R^8$  は、同一または互いに異なっていてよく、好ましくは水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基又はアリールカルボニル基であり、特に好ましくは、水素原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルカルボニル基である。

一般式 (1) の X が表わすハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を挙げることができ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子である。

次に、本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法の各工程について、詳しく説明する。

本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法の第 1 工程では、一般式 (1) で表わされるニトロベンゼン誘導体と一般式 (2) で表わされるチオサリチル酸誘導体とを、好ましくは塩基の存在下にて溶媒中で反応させて、一般式 (3) で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を製造する。

上記の第 1 工程で使用される一般式 (1) のニトロベンゼン誘導体の具体例としては、2-クロロニトロベンゼン、2-ブロモニトロベンゼン、2-フルオロニトロベンゼン、2-ヨードニトロベンゼン、2-クロロ-5-メトキシニトロベンゼン、2-ブロモ-5-メトキシニトロベンゼン、2-フルオロ-5-メトキシニトロベンゼン、2-ヨード-5-メトキシニトロベンゼン、2-クロロ-5-メチルニトロベンゼン、2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼン、2-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン、2-ヨード-5-メチルニトロベンゼン、2-クロロ-5-フェニルニトロベンゼン、2-ブロモ-5-フェニルニトロベンゼン、2-フルオロ-5-フェニルニトロベンゼン、2-ヨード-5-フェニルニトロベンゼン、2-クロロ-5-アセチルニトロベンゼン、2-ブロモ-5-アセチルニトロベンゼン、2-フルオロ-5-アセチルニトロベンゼン、そして 2-ヨード-5-アセチルニトロベンゼンを挙げることができ、好ましいのは 2-クロロニトロベンゼン、そして 2-ブロモニトロベンゼンである。

上記の第 1 工程で使用される一般式 (2) のチオサリチル酸誘導体の具体例と

しては、チオサリチル酸、5-メトキシチオサリチル酸、5-メチルーチオサリチル酸、5-フェニルーチオサリチル酸、そして5-アセチルーチオサリチル酸を挙げることができ、好ましいのは、チオサリチル酸、そして5-メトキシチオサリチル酸である。

一般式(1)のニトロベンゼン誘導体は、一般式(2)のチオサリチル酸誘導体1モルに対して通常0.7~10モルの範囲の量で用いるが、特に1.0~5倍モルの割合になる使用量で用いることが好ましい。

上記の第1工程は通常、溶媒の存在下で実施される。この第1工程で使用する溶媒については、反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、水、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリドン等のアミド系有機溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等の脂肪族アルコール系有機溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン系有機溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルのようなニトリル系有機溶媒を用いることができる。好ましいのは水、アミド系有機溶媒、そして脂肪族アルコール系有機溶媒である。

第1工程の溶媒は、溶媒の重量に対する一般式(1)のニトロベンゼン誘導体の重量の比〔ニトロベンゼン誘導体重量/溶媒重量〕が、0.05~1.0の範囲の比となる量で用いることが好ましく、特に0.1~0.8の範囲の比となる量で用いることが好ましい。

第1工程における反応温度は、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは0~150℃の範囲であり、特に好ましくは20~100℃の範囲である。第1工程の反応時間は、反応温度によって著しく影響を受けるが、通常は20時間以内に反応は完結する。

第1工程の反応は通常、塩基の存在下で実施される。この第1工程において好ましく使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、そしてナトリウムメチラートを挙げることができ、特に好ましいのは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、そしてナトリウムメチラートであ

る。これら塩基は、出発原料化合物の合計量に対して1～10倍モルの範囲の割合になる量で用いることが好ましく、特に1.5～5倍モルの割合になる量が用いることが好ましい。

第1工程の反応の実施に際しては、塩基以外に、反応を促進させる添加物を更に加えてもよく、そのような添加物としては、ヨウ化カリウム、N,N-ジメチルアミノピリジン等を挙げることができる。この時の添加物の使用量としては、一般式(1)のニトロベンゼン誘導体に対して、モル比で、0.0005～0.5(添加物のモル数/ニトロベンゼン誘導体のモル数)の範囲の割合となる量が好ましく、特に0.001～0.1(同)の範囲の割合になる量が好ましい。

本発明の製法の第1工程で得られる一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の化学構造は、一般式(1)のニトロベンゼン誘導体の化学構造と、一般式(2)のチオサリチル酸誘導体の化学構造とによって規定されるが、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体としては、例えば2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-メトキシ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-メチル-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-フェニル-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-ニトロ-4-アセチル-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、および2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドを挙げることができる。好ましいのは、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、そして2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドである。

第1工程で生成した一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を回収するには、通常の洗浄操作と分離操作とを組み合わせ、例えば反応混合物に酸を添加して酸性とし、析出した結晶を濾別して粗生成物として得る方法や、反応液に水と抽出溶媒(有機溶媒)を添加し、これに酸を添加して水層のpHを酸性とする方法が利用できる。また、有機層を減圧濃縮することでも粗生成物が得られる。通常はこれらの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよい。具体的な精製法については各化合物について適宜選択すればよい。

上記の処理において用いる酸として好ましいのは、塩酸、硫酸、燐酸、そして酢酸である。

本発明の製造法における第2工程は、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元することにより、一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を製造する方法である。

第2工程において使用される還元操作は、ニトロ基の一般的な還元には用いられるものであれば、特に限定はされないが、好ましいのは、ラネーニッケル法(以下、反応(A)という)、第一鉄塩法(以下、反応(B)という)、またはパラジウムもしくは白金、あるいはそれらの化合物を用いる方法(以下、反応(C)という)により行なうことである。還元反応における水素の供給源としては一般に水素ガスが用いられる。

#### 反応(A)：ラネーニッケル法

この方法に使用するラネーニッケルの使用量としては、ニッケル量として一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体に対して、通常1.0~80重量%であり、好ましくは5.0~40重量%である。利用できるラネーニッケルの種類としては、10~60%Ni-Al合金を挙げることができる。また、それに添加物としてCrおよびMoを加えたものを用いてもよい。安定化ニッケルの使用も可能である。ラネーニッケルの展開方法を変えても収率にさほど影響を与えないが、公知のW-6の方法(久保 松照夫、小松 信一郎、"ラネー触媒"、(川研ファインケミカル株式会社、昭和46年5月10日、55頁参照)が最も良い結果を与えた。もちろん、他の展開方法を利用して十分な活性を示す。ラネーニッケル法で反応を行なう場合には、通常は水素加圧下で行なうため、オートクレーブ中で反応を行なう。水素圧力は高いほど良好な結果を与えるが、通常5~100気圧で行なう。常圧で反応を行うこともでき、この時は水素を流通させながら反応を行う。

反応(A)で使用される溶媒については、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロ

パノール又はn-ブタノールのような脂肪族アルコール系有機溶媒が好ましい。これらの溶媒は、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の溶媒に対する割合が0.05~0.6倍量(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体重量/溶媒の容量)の範囲になる量が好ましく、特に0.1~0.6倍量(同)の範囲の割合になる量が好ましい。

反応(A)における反応温度としては、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは20~200℃の範囲の温度であり、特に好ましくは25~150℃の範囲の温度である。反応時間は、反応温度や水素圧力によって著しく影響を受けるが、通常は20時間以内に反応は完結する。

反応(A)による還元処理の後、生成する一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の回収は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせ、例えば反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧濃縮することで粗生成物として得られる。通常はこの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよいが、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。

#### 反応(B)：第一鉄塩法

この方法に使用される第一鉄塩としては、例えば硫酸第一鉄類又は塩化第一鉄を挙げることができ、これらは水和物もしくは無水物のいずれの状態でも用いられる。好ましいのは、硫酸第一鉄・7水和物、無水塩化第一鉄、塩化第一鉄・4水和物、そして塩化第一鉄・n水和物である。これらの化合物の使用量は、鉄原子の量として一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体に対して0.1~30倍重量の範囲内の量であり、好ましくは0.5~10倍重量の範囲内の量である。

反応(B)で使用される溶媒としては通常、水とアンモニア水の混合溶媒を用いる。用いるアンモニア水は通常、濃アンモニア水(アンモニア濃度25~28重量%)を用いて行なうが、含有しているアンモニア量さえ十分であれば、より低濃度のアンモニア水を用いたり、水にアンモニアガスを吹き込んだものを用いたりしてもよい。水については、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシ

ージフェニルスルフィド誘導体の水に対する量が、0.01～0.4倍当量（2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体重量／水の容量）の範囲の割合になる量であることが好ましく、特に0.02～0.2倍当量（同）の範囲の割合になる量が好ましい。アンモニアは、2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体のアンモニアに対する使用量が、0.005～0.5倍当量（2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体重量／アンモニアの重量）の範囲の割合になる量となるように用いることが好ましく、特に0.01～0.5倍当量（同）の割合になる量が好ましい。

反応（B）における反応温度は、通常使用する溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは20～100℃の範囲の温度であり、特に好ましくは40～90℃の範囲の温度である。反応時間は、反応温度によって著しく影響を受けるが、通常は2時間以内に反応は完結する。

反応（B）による還元処理の後、生成する一般式（4）の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の回収は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせ、例えば反応混合物を濾過し、濾液に酸（例、塩酸、硫酸、りん酸、酢酸）を添加してpHを酸性側にする方法などを利用して行なうことができる。また得られた濾液を減圧濃縮することによって、目的化合物が粗生成物として得られる。通常はこの粗生成物を次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよく、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。

反応（C）：パラジウムもしくは白金（またはそれらの化合物）を用いる方法

この方法では、パラジウム（Pd）もしくは白金（Pt）が還元触媒（水素添加触媒）として用いられる。用いられるパラジウムもしくは白金は、パラジウムもしくは白金の単体であってもよく、あるいはそれらの化合物であってもよい。また、パラジウムもしくは白金の単体もしくは化合物は通常、炭素（C）あるいは硫酸バリウムなどの担体の表面に担持した状態で用いる。好ましいのは、Pd/C、Pd/硫酸バリウム、そして酸化白金であり、特に好ましいのはPd/Cである。



パラジウムもしくは白金を含有する触媒の使用量は、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシージスルフィド誘導体の使用量に対して、パラジウムもしくは白金単体の重量換算で0.01~30重量%となる範囲の量であることが好ましいが、0.05~10重量%となる範囲の量であることが特に好ましい。また、触媒担体に対するパラジウムもしくは白金の担持量(パラジウムもしくは白金の化合物である場合には、各金属の単体重重量換算)は、1~10重量%の範囲にあることが好ましい。なお、Pd/Cを用いる場合には、一般にドライ品と呼ばれる水分含量が5%以下の乾燥品も、あるいは水分含量がそれ以上のウェット品と呼ばれる含水产品も用いることができる。含水产品の例としては、水分含量が10~70重量%(触媒全体の量に対する水分量の割合)のものを挙げることができる。

反応(C)において、還元触媒として酸化白金を用いる場合には、酸化白金を一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシージスルフィド誘導体の使用量に対して、0.1~50重量%となる範囲の量であることが好ましいが、1~30重量%となる範囲の量であることが特に好ましい。

反応(C)は通常、水素加圧条件にて行なう。このため、反応は通常、オートクレーブ中に行なう。水素圧力は高いほど良好な結果をもたらすが、通常は2~100気圧の水素加圧条件が利用される。反応は常圧で行なうこともできるが、この場合には水素ガスを流通させながら還元反応(水素添加反応)を行なう。

反応(C)は通常、溶媒の存在下で実施する。反応(C)で使用される溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、またはn-ブタノールのような脂肪族アルコール系有機溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、またはジメチルイミダゾリドンのようなアミド系有機溶媒を用いることができる。なかでも、脂肪族アルコール系有機溶媒が好ましい。これらの溶媒は、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシージフェニルスルフィド誘導体に対して、2~70重量%の範囲の量で用いることが好ましく、5~50重量%の範囲の量で用いることが特に好ましい。

反応 (C) は通常、10～200℃の温度範囲の反応温度で実施されるが、特に20～150℃の温度範囲の反応温度を利用することが好ましい。また、反応時間は、反応温度や水素圧力により大きく影響されるが、通常は30時間以内の反応時間が利用される。

反応 (C) による還元処理 (水素添加処理) の後、生成する一般式 (4) の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の回収は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせ、例えば反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧濃縮することで粗生成物として得る方法を利用して行なわれる。通常はこの状態で次工程に用いても問題ないが、更に精製するには、カラムクロマトグラフィーや再結晶操作によって精製すればよいが、精製法については各化合物について適宜選択すればよい。

本発明の製法の第2工程 (還元工程) で得られる一般式 (4) の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の化学構造は、第2工程において反応原料として用いた一般式 (3) の2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の化学構造によって規定される。一般式 (4) の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体の例としては、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-メトキシ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-メチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-フェニル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、2-アミノ-4-アセチル-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、および2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドを挙げることができる。好ましいのは、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド、そして2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィドである。

本発明の製法における第3工程は、一般式 (4) の2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合して、一般式 (5) で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体を製造する方法である。

第3工程の反応は無溶媒で行なってもよいが、疎水性で、かつ反応に不活性な有機溶媒を用いて行なうことが好ましい。このような有機溶媒の例としては、ト

ルエン、キシレン、クメン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、1,3-ジクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼン、プロモベンゼン、1,2-ジプロモベンゼン、1,3-ジプロモベンゼン、1,4-ジプロモベンゼン等の芳香族ハロゲン化物系溶媒、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等の環状炭化水素系溶媒又は酢酸エチル、酢酸ブチル、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸ブチル等の脂肪族エステル系溶媒等を挙げることができる。特に好ましいのは、トルエン、キシレン、クメン、そして1,2-ジクロロベンゼンである。

第3工程で使用される溶媒の使用量について特に限定はないが、一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の重量に対する溶媒の体積比(W/V%)が、3%以上であることが好ましく、特に好ましいのは4~40%の範囲の量である。また第3工程での反応速度や転化率を高めるために、Dean-Stark装置を用いて共沸脱水操作(生成する水を除去しながら還流をする操作)を行なってもよい。第3工程での反応温度は、使用する有機溶媒の沸点以下であれば特に限定はないが、好ましいのは100℃~200℃の範囲の温度である。

第3工程で得られる一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の化学構造は、一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の化学構造によって規定される。一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体としては、例えば、ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オン、8-メチルジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オン、8-フェニルジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オン、8-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オン、および2-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オンを挙げることができる。好ましいのは、ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オン、そして2-メトキシジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オンである。

第3工程で生成した一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体の回収は、反応混合物を冷却してジベンゾチアゼピン誘導体の結晶を析出させる方法を利用して容易に実施できる。従って、この結晶を濾取することで高純度のジベンゾチアゼ

ピン誘導体を得ることができる。更に精製が必要な場合には、再結晶を行うか、カラムクロマトグラフィーを用いればよい。または、反応混合物を晶析させる前に、アルカリ性水溶液を添加し、水層を分離した後に冷却を行なって、ジベンゾチアゼピン誘導体を結晶化させる方法を利用してもよい。この操作で用いるアルカリ性水溶液の調製に用い得るアルカリ化合物の例としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、そして水酸化カリウムを挙げることができる。アルカリ性水溶液中のアルカリ化合物の濃度は、0.5～30重量%の範囲にあることが好ましい。また、アルカリ性水溶液の使用量については特に限定はないが、第3工程の生成物（一般式（5）のジベンゾチアゼピン誘導体）に対して0.05～0.4重量倍程度の量で用いることが好ましい。

本発明の好ましい態様は、以下のとおりである。

（1）一般式（1）のニトロベンゼン誘導体が、2-クロロニトロベンゼンまたは2-ブロモニトロベンゼンである。

（2）一般式（2）のチオサリチル酸誘導体が、チオサリチル酸または5-メトキシチオサリチル酸である。

（3）本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法の第1工程において、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、及びナトリウムメチラートからなる群より選ばれる塩基を用いる。

（4）一般式（3）の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体が、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドまたは2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドである。

（5）本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法の第1工程で、N, N-ジメチルホルムアミドまたはメタノールを反応溶媒として用いる。

（6）本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法の第2工程の還元反応において、還元剤としてラネーニッケルを用い、溶媒としてメタノールまたはn-ブタノールを用いる。

（7）本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法の第2工程の還元反応において、還元剤として硫酸第一鉄・7水和物を用い、溶媒としてアンモニア水溶液を

用いる。

(8) 本発明のジベンゾチアゼピン誘導体の製法の第2工程における還元反応を、Pd/C、Pd/硫酸バリウム、もしくは酸化白金のいずれかである還元触媒の存在下にて、メタノールもしくはエタノールを溶媒として用いて行なう。

(9) 一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体が、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド、または2-メトキシジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンである。

(10) 一般式(5)により表わされるジベンゾチアゼピン誘導体が、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オン、または2-メトキシジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンである。

(11) 第1工程の反応原料の一般式(1)のニトロベンゼン誘導体として、2-クロロニトロベンゼンもしくは2-ブロモニトロベンゼンを用い、また一般式(2)のチオサリチル酸誘導体として、チオサリチル酸もしくは5-メトキシチオサリチル酸を用い、塩基として炭酸カリウムを用い、溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミドを用いて、一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体として、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド、もしくは2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドを製造する。

(12) 第2工程の反応原料として、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドもしくは2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドを用い、これを白金、パラジウム、もしくはそれらの化合物の存在下、水素ガスにより還元して、一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体として、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドもしくは2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドを製造する。

(13) 第3工程の反応原料として、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドもしくは2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドを用いて、一般式(5)のジベンゾチアゼピン誘導体として、

ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンもしくは2-メトキシジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを製造する。

次に、本発明の実施例及び比較例を示し、本発明の製法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

〔実施例1〕

2-クロロニトロベンゼン 94.5 g (0.60 モル) と炭酸カリウム 159.0 g (1.15 モル) とを、N, N-ジメチルホルムアミド 120 mL に溶解させた。得られた N, N-ジメチルホルムアミド 溶液に、チオサリチル酸 77.1 g (0.50 モル) を N, N-ジメチルホルムアミド 120 mL に溶解した溶液を滴下し、70℃で6時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に、水 800 mL と酢酸エチル 700 mL とを加えた。分離した水層に、氷 400 g と濃塩酸 194 mL とを加えて水層の pH を酸性とした後、この溶液を室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥して、黄色粉末の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 134.0 g (0.49 モル) を得た。(チオサリチル酸に対する収率：98%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$

7.1~8.3 (m, 8H)、13.1~13.5 (br, 1H)

〔実施例2〕

2-クロロニトロベンゼン 94.5 g (0.60 モル) と炭酸カリウム 159.0 g (1.15 モル) とを N, N-ジメチルホルムアミド 120 mL に溶解させた。得られた N, N-ジメチルホルムアミド 溶液に、チオサリチル酸 77.1 g (0.50 モル) を N, N-ジメチルホルムアミド 120 mL に溶解した溶液を滴下し、70℃で6時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に、水 200 mL と濃塩酸 194 mL とを加えて水層の pH を酸性とした後、この溶液を室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥して、黄色粉末の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 123.0 g (0.45 モル) を得た。(チオサリチル酸に対する収率：90%)

〔実施例3〕

2-クロロニトロベンゼンの代わりに2-ブロモニトロベンゼンを使用し、その使用量を121.2 g (0.60モル)とした他は全て実施例1と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド134.0 g (0.49モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率：98%)

[実施例4]

チオサリチル酸の代わりに5-メトキシチオサリチル酸を使用し、その使用量を93.8 g (0.50モル)とした他は全て実施例1と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド137.3 g (0.45モル)を得た。(5-メトキシチオサリチル酸に対する収率：90%)。融点：185~187℃

[実施例5]

溶媒をN,N-ジメチルホルムアミドからメタノールに変え、かつ反応温度と時間を64℃と2時間に変えた他は実施例1と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド131.3 g (0.48モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率：96%)

[実施例6]

炭酸カリウムを水酸化ナトリウムに変え、その使用量を46.0 g (1.15モル)に変えた他は実施例5と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド130.0 g (0.47モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率：94%)

[実施例7]

炭酸カリウムをナトリウムメチラートに変え、その使用量を62.1 g (1.15モル)に変え、さらに反応時間を5時間に変えた他は実施例5と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド131.8 g (0.48モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率：96%)

[実施例8]

反応溶液に予めヨウ化カリウム3.9 g (0.02モル)を添加した他は実施例7と同じ操作を行なって、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド133.8 g (0.49モル)を得た。(チオサリチル酸に対する収率：9

7%)

[実施例9]

300 mLのオートクレーブ内に、ラネーニッケル(50%合金としてNi量4 g)、実施例1の方法で得た2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド13.8 g(0.05モル)とメタノール100 mLとを加え、水素圧20気圧とした後、室温で5時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド11.3 g(0.046モル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率:92%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

5.0~5.9 (br, 2H)、6.5~8.1 (m, 8H)、12.8~13.5 (br, 1H)

[実施例10]

ラネーニッケル(50%合金としてNi量1 g)と実施例1の方法で得た2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド4.0 g(14.5ミリモル)とを、n-ブタノール50 mLに懸濁した。得られたn-ブタノール懸濁液に、水素吹き込みながら100°Cで15時間攪拌して反応させた。得られた反応懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮して無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド3.24 g(13.2ミリモル)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率:91%)

[実施例11]

実施例1の方法で得た2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド2.75 g(10.0ミリモル)を濃アンモニア水溶液(アンモニア濃度=28重量%)40 mLに溶解させた。得られたアンモニア混合液に、硫酸第1鉄7水和物21.6 g(77.8ミリモル)を水70 mLに溶かした溶液を滴下し、80°Cで10分間加熱して反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、濾過し、濾液を30 mLまで減圧濃縮し、酢酸エチル70 mLと酢酸2 mLとを加えた。分離した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して無色粉末の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスル



フィド 2.33 g (9.50 ミリモル) を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率: 95%)

[実施例 12]

実施例 4 の方法で得られた 2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド 15.2 g (0.05 モル) を使用した他は実施例 10 と同じ操作を行なって、無色粉末の 2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィド 12.7 g (0.046 モル) を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-メトキシジフェニルスルフィドに対する収率: 92%)

融点: 150~151°C

[実施例 13]

300 mL のオートクレープに、1.37 g の Pd (5 wt %) / C、実施例 1 の方法で得られた 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 13.7 g (0.05 モル) 及びメタノール 95 mL を充填し、水素圧を 10 気圧とした後、25°C で 6 時間攪拌して水素添加反応を行なった。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、無色粉末の 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 11.7 g (0.048 モル) を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率: 95%)

融点: 150~151°C

[実施例 14]

反応温度を 50°C に変え、反応時間を 4 時間とした他は実施例 13 と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 12.0 g (0.049 モル) を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率: 98%)

[実施例 15]

1.37 g の Pd (5 wt %) / C を 2.91 g の Pd (5 wt %) / C (含水率: 52.9 wt %) に変えた他は実施例 14 と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド 11.9 g (0.049 モル) を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィドに対する収率

: 97%)

[実施例16]

メタノールの使用量を50 mLに変え、さらに反応時間を6時間とした他は実施例14と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド11.9 g (0.049 mol)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 97%)

[実施例17]

メタノールの使用量を180 mLに変え、さらに反応時間を6時間とした他は実施例14と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド11.2 g (0.046 mol)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 91%)

[実施例18]

メタノールをエタノールに変えた他は実施例14と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド11.2 g (0.046 mol)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 92%)

[実施例19]

1.37 gのPd (5 wt %) / Cを640 mgの酸化白金 (PtO<sub>2</sub>) に変えた他は実施例14と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド10.8 g (0.044 mol)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 88%)

[実施例20]

実施例4の方法で得られた2-ニトロ-2'-カルボンキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィド15.2 g (0.05 mol)を用いた他は実施例14と同じ操作を行なって、2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-ジメトキシ-ジフェニルスルフィド12.7 g (0.046 mol)を得た。(2-ニトロ-2'-カルボキシ-4'-ジメトキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 92%)

[実施例21]

実施例9の方法で得られた2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフ

イド 24.5 g (0.10 モル) をトルエン 300 mL に溶解させた。得られたトルエン溶液を 20 時間還流して反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、析出した結晶濾過した。得られた濾取物を乾燥させて、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 15.7 g (0.069 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 69%)。融点: 259~260°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$

7.05~7.80 (m, 8H)、10.7 (s, 1H)

#### [実施例 22]

実施例 9 の方法で得られた 2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィド 24.5 g (0.10 モル) をトルエン 300 mL に溶解させた。得られたトルエン溶液を 20 時間共沸脱水 (Dean-Stark 装置を用いる) しながらか還流を行なって反応させた。得られた反応溶液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取した。次に、濾取物を乾燥させて、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 18.2 g (0.080 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 80%)

#### [実施例 23]

反応溶媒をキシレンに変え、反応時間を 15 時間とした他は実施例 22 と同様に反応を行ない、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 22.3 g (0.098 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 98%)

#### [実施例 24]

反応溶媒をクメンに変え、反応時間を 10 時間とした他は実施例 22 と同様に反応を行ない、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 22.3 g (0.098 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 98%)

#### [実施例 25]

実施例 14 の方法で得られた 2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスル

フィド 24.5 g (0.10 モル) をキシレン 300 mL に溶解させた。得られたキシレン溶液を 15 時間共沸脱水 (Dean-Stark 装置を用いる) しながら還流を行なって反応させた。得られた反応溶液を 75 °C にまで冷却した後、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 240 mL を加え、さらに 75 °C で 30 分間攪拌した。次に、析出した結晶濾取した。得られた濾取物を乾燥させて、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 21.5 g (0.095 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 95%)

#### [実施例 26]

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に変え、その使用量を 200 mL に変えた他は実施例 25 と同様に反応を行ない、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 21.1 g (0.093 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 93%)

#### [実施例 27]

反応溶媒をクメンに変え、反応時間を 10 時間に変えた他は実施例 25 と同様に反応を行ない、ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 22.0 g (0.097 モル) を得た。(2-アミノ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 97%)

#### [実施例 28]

実施例 12 の方法で得られた 2-アミノ-2'-カルボキシ-4'-メトキシ-ジフェニルスルフィド 27.5 g (0.10 モル) を用いて実施例 23 と同様に反応を行ない、2-メトキシ-ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン-11-オンを無色針状結晶として 23.6 g (0.092 モル) を得た。(2-アミノ-4'-メトキシ-2'-カルボキシ-ジフェニルスルフィドに対する収率: 92%)。融点: 220~223 °C

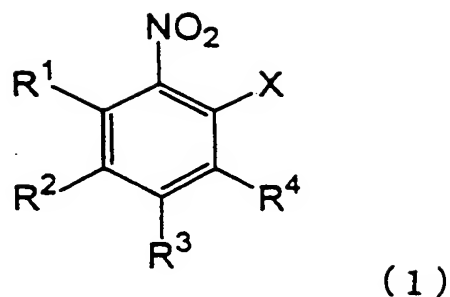
#### [産業上の利用可能性]

本発明のジベンゾチアゼピンの製造法に従って、ニトロベンゼン誘導体とチオ

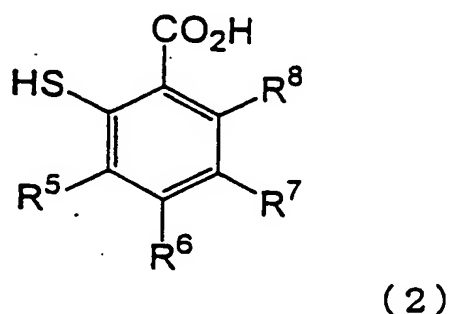
サリチル酸誘導体とを反応させて、2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、その生成物を還元して2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させ、次いでその生成物を脱水縮合を行なうことにより、医薬品の中間体として有用性の高い一般式(5)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体を、高収率かつ簡単な操作で製造することができる。

## 請 求 の 範 囲

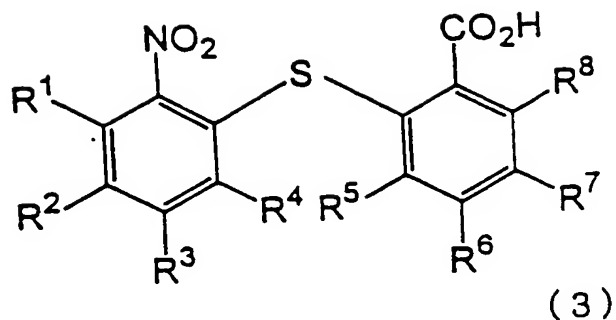
## 1. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は、同一または互いに異なっているもよく、水素原子、または置換基を有しているもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わし、そしてXはハロゲン原子を表わす)  
 で表わされるニトロベンゼン誘導体と、下記一般式(2) :

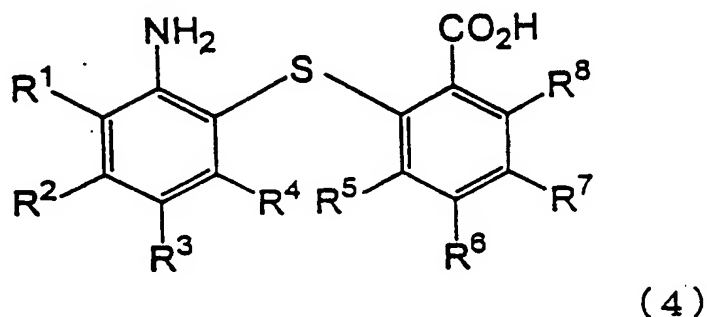


(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なっているもよく、水素原子、または置換基を有しているもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)  
 で表わされるチオサリチル酸誘導体とを反応させて、下記一般式(3) :



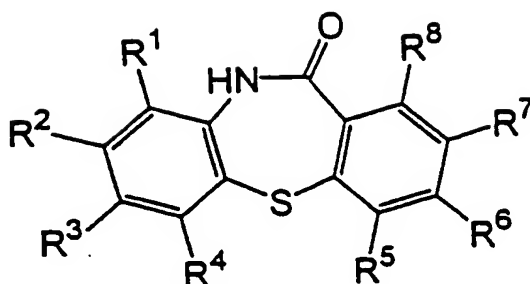
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、下記一般式 (4) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

で表わされる 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、下記一般式 (5) :



(5)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

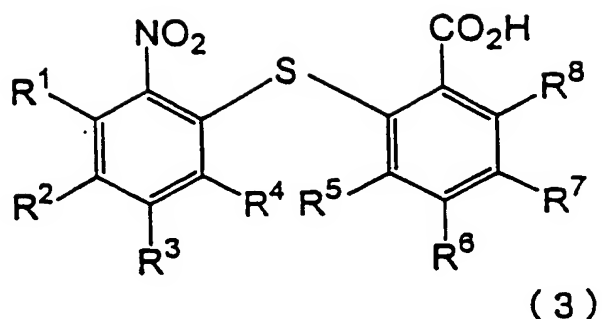
2. 一般式(1)のニトロベンゼン誘導体と一般式(2)のチオサリチル酸誘導体との反応を、有機溶媒中、塩基の存在下にて行なうことを特徴とする請求の範囲第1項に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

3. 一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の還元を、ラネーニッケル、第一鉄塩、パラジウム、白金、パラジウム化合物及び白金化合物からなる群より選ばれる化合物の存在下で行なうことを特徴とする請求の範囲第1項に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

4. 一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の脱水縮合を有機溶媒中にて行なうことを特徴とする請求の範囲第1項に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

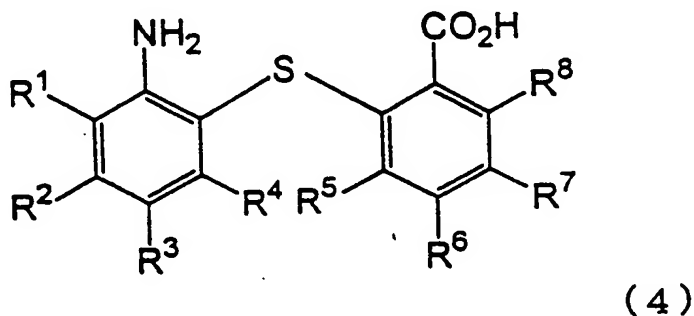


## 5. 一般式 (3) :



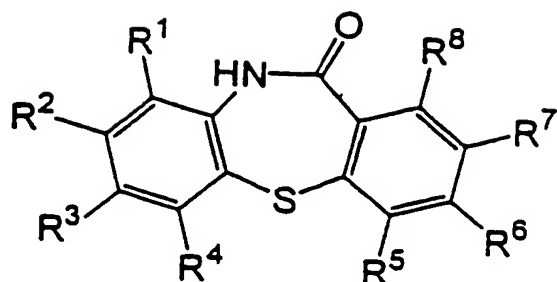
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なっているとしてもよく、水素原子、または置換基を有しているもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)

で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を還元して、下記一般式 (4) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)

で表わされる 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を生成させた後、該 2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体を脱水縮合することを特徴とする、下記一般式 (5) :



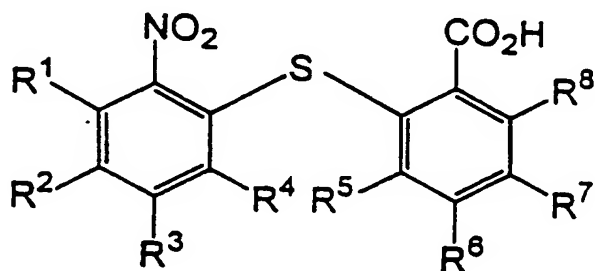
(5)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同じ意味を表わす)で表わされるジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

6. 一般式(3)の2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の還元を、ラネーニッケル、第一鉄塩、パラジウム、白金、パラジウム化合物及び白金化合物からなる群より選ばれる化合物の存在下で行なうことを特徴とする請求の範囲第5項に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

7. 一般式(4)の2-アミノ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体の脱水縮合を有機溶媒中にて行なうことを特徴とする請求の範囲第5項に記載のジベンゾチアゼピン誘導体の製造法。

8. 一般式(3) :



(3)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、同一または互いに異なっているとしてもよく、水素原子、または置換基を有しているとしてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールオキシ基もしくはアリールカルボニル基を表わす)  
で表わされる 2-ニトロ-2'-カルボキシジフェニルスルフィド誘導体。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03719

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D281/16, C07C323/62 // A61K31/55, C07B61/00, 300

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D281/00-18, C07C323/62, A61K31/00-80, C07B61/00, 300

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 11-199574, A (Ube Industries, Ltd.), 27 July, 1999 (27. 07. 99) (Family: none)	1-8
X	J. Heterocycl. Chem. (1975), 12(6), pages 1211-1213	1-8
A	WO, 92/19607, A1 (Wellcome Foundation Ltd.), 12 November, 1992 (12. 11. 92) & AU, 9216999, A1 & EP, 583317, A1 & JP, 6-506934, A & US, 5589474, A	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\*

"A"

Special categories of cited documents:

document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E"

earlier document but published on or after the international filing date

"L"

document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O"

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P"

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October, 1999 (06. 10. 99)

Date of mailing of the international search report

19 October, 1999 (19. 10. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (02/10)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> C07D281/16, C07C323/62 // A61K31/55, C07B61/00, 300

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>°</sup> C07D281/00-18, C07C323/62, A61K31/00-80, C07B61/00, 300

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 11-199574, A (宇部興産株式会社) 27.7月.1999 (27.07.99) ファミリーなし	1-8
X	J. Heterocycl. Chem. (1975), 12 (6), pages 1211-1213	1-8
A	WO, 92/19607, A1 (Wellcome Foundation Ltd.) 12.11月.1992 (12.11.92) &AU, 9216999, A1 &EP, 583317, A1 &JP, 6-506934, A &US, 5589474, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.10.99

国際調査報告の発送日

19.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

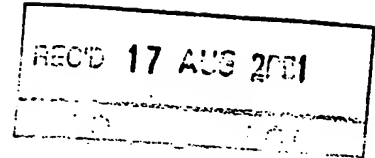
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕



出願人又は代理人 の書類記号 YY7435	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/03719	国際出願日 (日.月.年) 09.07.99	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D281/16, C07C323/62 // A61K31/554, C07B61/00, 300		
出願人 (氏名又は名称) 宇部興産株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 12.01.01	国際予備審査報告を作成した日 01.08.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高岡 裕美 印	4 P 9737
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

15

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |            |         |        |                       |
|--------------------------|------------|---------|--------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの        |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの           |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの        |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

請求の範囲

1-8

有

無

進歩性(IS)

請求の範囲

請求の範囲

1-8

有

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

請求の範囲

1-8

有

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

この出願の国際調査報告では、以下の文献1-2が引用されている。

文献1: J. Heterocycl. Chem. (1975), 12(6), pages 1211-1213

文献2: WO, 92/19607, A1 (Wellcome Foundation Ltd.)

文献1には、この出願に係る反応と同一の経路をとるジベンゾチアゼピン誘導体(VII)の製造方法が記載されている。上記製法における出発物質はチオサリチル酸のメチルエステルではあるが、エステルでも上記反応が進行することは当業者にとって自明であって、これが本質的な相違点となるものとは思われない。  
したがって、文献1はこの出願に係る発明の新規性及び進歩性を否定するものである。

文献2には、この出願に係る反応は記載されておらず、かつこれを導き出せるような記載または示唆も為されていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 11-199574, A (PX) (宇部興産株式会社)	(27. 07. 99)	(09. 01. 98)	

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



E P

US

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)

[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 YY7435	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/03719	国際出願日 (日.月.年) 09.07.99	優先日 (日.月.年)
出願人 (氏名又は名称) 宇部興産株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

#### 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D281/16, C07C323/62 // A61K31/55, C07B61/00, 300

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D281/00-18, C07C323/62, A61K31/00-80, C07B61/00, 300

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 11-199574, A (宇部興産株式会社) 27.7月. 1999 (27.07.99) ファミリーなし	1-8
X	J. Heterocycl. Chem. (1975), 12(6), pages 1211-1213	1-8
A	WO, 92/19607, A1 (Wellcome Foundation Ltd.) 12.11月. 1992 (12.11.92) &AU, 9216999, A1 &EP, 583317, A1 &JP, 6-506934, A &US, 5589474, A	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 10. 99

国際調査報告の発送日

19.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**